



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Facteurs prédictifs de survenue d'évènements osseux dans le cancer bronchique

Predictive factors for skeletal-related events in lung cancer

A. Villemain^{a,*}, B. Ribeiro Baptista^b, N. Paillot^c,
M. Soudant^d, O. Menard^b, Y. Martinet^e, A. Tiotiu^b

^a Service d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, université Paris-VI, AP-HP, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex, France

^b Département de pneumologie, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c Service de pneumologie, centre hospitalier et régional (CHR) de Metz-Thionville, 1, allée du Château, 57085 Ars-Laquenexy, France

^d Inserm, CIC, épidémiologie clinique, CHRU de Nancy, université de Lorraine, 54000 Nancy, France.

^e Faculté de médecine, université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 17 juin 2019 ; accepté le 12 novembre 2019

MOTS CLÉS

Cancer bronchique ;
Métastases osseuses ;
Évènements osseux ;
Facteurs prédictifs ;
Calcémie

Résumé

Introduction. — Les évènements osseux (EO) sont fréquents chez les patients atteints de cancer bronchique (CB) métastatique au niveau osseux et ont un impact négatif sur la qualité de vie et la survie. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs de survenue d'EO dans cette population.

Méthodes. — Une analyse rétrospective sur 3 ans a été réalisée incluant 100 patients avec un CB métastatique au niveau osseux.

Résultats. — Quatre-vingt-deux patients présentaient au moins un EO (69,5 % au diagnostic). La médiane de survenue d'un EO était de 4,5 mois et les douleurs osseuses sévères étaient l'EO le plus fréquent (56 %). Les facteurs prédictifs identifiés pour la survenue d'EO étaient un taux sérique de phosphatases alcalines (PAL) > 120 UI/L (risque relatif [RRs] = 2,8 ; intervalle de confiance (IC) 95 % [1,5–5,4] ; $p = 0,002$) et une calcémie > 2,6 mmol/L ([RRs] = 9,7 ; IC 95 % [5,1–18,4] ; $p < 0,001$). La présence d'un EO initial était associée à une diminution du risque d'apparition d'EO ([RRs] = 0,2 ; IC 95 % [0,1–0,4] ; $p < 0,001$).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : villemainaurelie@gmail.com (A. Villemain).

KEYWORDS

Lung cancer;
Bone metastasis;
Skeletal-related
events;
Predictive factors;
Calcemia

Conclusion. — Le taux élevé de PAL sériques et l'hypercalcémie sont des facteurs prédictifs d'EO chez les patients ayant un CB métastatique au niveau osseux et devraient être utilisés dans la pratique courante comme biomarqueurs pour adapter la prise en charge de ces patients.

© 2019 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. — Skeletal-related events (SRE) are common in patients with bone metastatic lung cancer and have a negative impact on quality of life and survival. The objective of this study is to identify predictive factors for SRE occurrence among this population.

Methods. — We conducted a 3-year retrospective study including 100 lung cancer patients with bone metastasis.

Results. — Eighty-two patients presented at least one SRE (69.5% at baseline). The median occurrence for SRE was 4.5 months and severe bone pain was the most common SRE (56%). The alkaline phosphatase serum level > 120 IU/L (hazard ratio [sHR] = 2.8; 95% confidence interval (CI) [1.5–5.4]; $P = 0.002$) and calcemia > 2.6 mmol/L ([sHR] = 9.7; 95% CI [5.1–18.4]; $P < 0.001$) were identified as risk factors for SRE occurrence while the presence of an initial SRE was associated with a decrease of this risk ([sHR] = 0.2; 95% CI [0.1–0.4]; $P < 0.001$).

Conclusion. — The elevated alkaline phosphatase serum level and hypercalcemia are risk factors for SRE occurrence in bone metastatic lung cancer patients and should be used as biomarkers to adapt current medical practice for these patients.

© 2019 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer bronchique (CB) est la maladie néoplasique ayant l'incidence et la mortalité la plus importante à travers le monde. Le diagnostic est souvent réalisé au stade métastatique et le squelette est l'un des sites préférentiels d'atteintes métastatiques avec une fréquence estimée entre 30 % et 40 % [1]. Parmi les patients atteints de métastases osseuses, plus de 40 % présenteront au moins un évènement osseux (EO) au cours de leur vie [2,3], et l'allongement de la survie grâce aux récentes innovations thérapeutiques augmente la période durant laquelle les patients sont à risque de développer des EO tels que des douleurs osseuses sévères, une hypercalcémie maligne, une compression médullaire, une fracture pathologique, le recours à une chirurgie orthopédique, à une radiothérapie ou à un geste radiologique interventionnel. Les EO sont responsables d'une importante morbi-mortalité avec une médiane de survie après un premier EO estimée à 4 mois [4]. Les douleurs, les fractures pathologiques ou les compressions médullaires peuvent également engendrer de graves séquelles aboutissant à une perte de mobilité et une altération de la qualité de vie. Les EO ont de plus un impact médico-économique majeur lié au recours aux soins de support et aux traitements spécifiques tels que la chirurgie ou la radiothérapie externe [5]. Un traitement adapté et instauré de manière précoce permettrait de retarder la survenue des complications osseuses [6]. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'un traitement par biphosphonates ou denosumab dès le stade de métastase osseuse asymptomatique [1,7,8]. Les essais cliniques

réalisés sur l'efficacité de ces traitements ont montré une réduction du risque d'EO et une augmentation du délai médian avant l'apparition de complications osseuses [4,9]. Les facteurs prédictifs de survenue d'EO sont clairement identifiés dans le cancer du sein ou de la prostate mais restent peu connus pour les cancers broncho-pulmonaires. La connaissance des facteurs cliniques et biologiques associés aux EO permettrait de cibler les patients à risque et donnerait ainsi l'opportunité de mise en place d'un traitement préventif des complications osseuses.

L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs cliniques et biologiques d'EO chez les patients atteints de CB métastatique au niveau osseux.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle incluant des patients ayant des CB métastatiques au niveau osseux, suivis au centre hospitalier régional (CHR) universitaire de Nancy et au CHR de Metz-Thionville dans la période du 1^{er} août 2010 au 1^{er} août 2013. Les patients présentant un antécédent d'autre cancer dans les 5 ans précédant le diagnostic de CB ou une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère n'étaient pas éligibles. Cette étude a été approuvée par la Direction de la recherche et de l'innovation du CHRU de Nancy et déclarée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les variables recueillies étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le score *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (PS), le statut tabagique, l'histologie du cancer, la classification TNM (7^e édition),

le nombre et la distribution des métastases osseuses, la présence de métastases extra-osseuses, le type de traitement anticancéreux, l'utilisation de corticoïdes au long cours, de biphosphonates et de denosumab, la présence d'EO au diagnostic (EO initial) et les données biologiques sériques (calcémie totale, phosphatases alcalines (PAL)). Les EO étaient définis par la survenue, durant les 6 mois suivant le diagnostic de CB métastatique au niveau osseux, d'au moins une de ces entités : des douleurs osseuses sévères persistantes traitées par des dérivés morphiniques, une hypercalcémie maligne, une compression médullaire, une fracture pathologique, le recours à une chirurgie orthopédique préventive, à une radiothérapie palliative au niveau osseux ou à un geste de radiologie interventionnelle.

La proportion d'EO attendue dans notre population était de 40 %. Pour une précision de 10 %, avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 80 %, 92 sujets étaient nécessaires. L'ensemble des données cliniques et sociodémographiques des patients a été comparé en fonction de la présence d'un EO au diagnostic. Les analyses ont été faites par le test du Chi² ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis ou le test de Student pour les variables quantitatives. Le délai de survenue d'un EO suivant le diagnostic de CB métastatique a été estimé à l'aide de la méthode de la courbe d'incidence cumulée [10]. Pour étudier la corrélation entre les différents facteurs et la probabilité de survenue d'un EO, nous avons comparé les courbes d'incidence cumulée à l'aide du test de Gray et des analyses multivariées utilisant le modèle à risques proportionnels de Fine Gray. L'effet des différentes covariables a été estimé à l'aide du risque relatif de la sous-distribution (RRs) et de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Quant à l'analyse de survie globale, un modèle de Cox a été utilisé considérant l'EO comme une variable dépendante du temps. Les variables prises en compte dans ces analyses multivariées étaient celles associées à une valeur du *p* inférieure à 10 % en analyse univariée. Ces analyses ont été réalisées pour l'ensemble des patients et en fonction de la présence d'un EO dès le diagnostic. Les analyses ont été réalisées au seuil de risque alpha global fixé à 0,05 et à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC). La valeur du *p* considérée comme significative était fixée à <0,05.

Résultats

Caractéristiques de la population

Un total de 100 patients atteints de CB métastatique au niveau osseux a été analysé (Tableau 1). La majorité était des hommes (77 %). L'âge moyen était de 63 ans, 52,6 % étaient d'anciens fumeurs et 47,4 % étaient des fumeurs actifs. Cinquante-quatre pour cent des patients avaient un PS inférieur à 2. Quatre-vingt-un patients présentaient un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les patients présentaient une tumeur classée T4 dans 50,6 % des cas et une atteinte ganglionnaire N3 dans 55,6 %. Concernant le traitement antitumoral, 72 % des patients ont été traités par chimiothérapie et 18 % par inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR (TKI EGFR). Quarante-neuf pour cent des patients recevaient une corticothérapie systémique au long cours (à visée antalgique, anti-œdémateuse pour des

Tableau 1 Caractéristiques de la population.

Facteurs	n (%)
Âge moyen (années) ± ET	63,7 ± 11
Homme	77 (77)
Statut tabagique	
Ancien fumeur	50 (52,6)
Fumeur actif	45 (47,4)
Inconnu	5
ECOG performance status	
<2	52 (53,6)
≥2	45 (46,4)
Inconnu	3
Indice de masse corporelle	
<20	16 (16,3)
≥20	82 (83,7)
Inconnu	2
Histologie	
Cancer bronchique non à petites cellules	81 (81)
Cancer bronchique à petites cellules	19 (19)
Stade T	
T1	9 (10,3)
T2	16 (18,4)
T3	16 (18,4)
T4	44 (50,6)
Tx	2 (2,3)
Inconnu	13
Stade N	
N0	11 (12,2)
N1	7 (7,8)
N2	22 (24,4)
N3	50 (55,6)
Inconnu	10
Métastases extra-osseuses	
Non	10 (12,7)
Oui	69 (87,3)
Inconnu	21
Traitement antitumoral	
Chimiothérapie	72 (72)
Inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR	18 (18)
Absence de traitement	25 (25)
Traitement par corticoïdes	49 (49)
Traitement par dérivés morphiniques	71 (71)

ET : écart type ; n : nombre de patients.

métastases cérébrales ou pour une atteinte épidurale) et 71 % des patients étaient sous antalgiques morphiniques. Les métastases osseuses étaient multiples dans 87 % des cas avec comme répartition la colonne vertébrale (29 %), le bassin (25 %), les côtes (18 %), les extrémités (14 %), la ceinture scapulaire (8 %), le sternum (4 %) et la voûte crânienne (2 %). Le taux de décès était de 94,4 %, le temps de suivi médian de 4,7 mois (142 jours).

Événements osseux

Quatre-vingt-deux patients ont présenté au moins un EO dont 35 (43 %) ont expérimenté des EO multiples (Tableau 2). Au total, 126 EO ont été répertoriés

Tableau 2 Caractéristiques des événements osseux.

Caractéristiques	n (%)
<i>Évènement osseux</i>	82 (82)
<i>Évènement osseux initial</i>	
Oui	57 (69,5)
Inconnu	18
<i>Nombre d'évènement osseux par individu</i>	
0	18 (18)
1	47 (47)
2	26 (26)
3	9 (9)
<i>Type d'évènements osseux</i>	
Douleurs osseuses	70 (55,6)
Compression médullaire	6 (4,8)
Hypercalcémie maligne	8 (6,3)
Fracture pathologique	15 (11,9)
Recours à la chirurgie osseuse	3 (2,4)
Recours à la radiothérapie palliative	21 (16,7)
Recours à la radiologie interventionnelle	3 (2,4)
<i>Type de traitement des événements osseux</i>	
Chirurgie osseuse	6 (7,7)
Radiothérapie	60 (76,9)
Radiologie interventionnelle	3 (3,8)
Chirurgie osseuse et radiothérapie	7 (9)
Radiologie interventionnelle et radiothérapie	2 (2,6)
Inconnu	48
<i>Traitement médical</i>	
Traitement par biphosphonates	58 (58)
Traitement par denosumab	10 (10)

n : nombre de patients.

(47 patients ont présenté un EO, 26 patients ont présenté 2 EO et 9 ont présenté ≥ 3 EO). Près de 70 % des patients présentaient un EO initial. Les types d'EO les plus fréquents étaient la douleur osseuse invalidante dans 70 cas (55,6 %), le recours à la radiothérapie osseuse dans 21 cas (16,7 %) et les fractures pathologiques dans 15 cas (11,9 %). Les patients ayant présenté un EO ont reçu un traitement spécifique (hors traitement antalgique) dans 61,9 % des cas. Par ordre de fréquence, les interventions thérapeutiques proposées aux patients étaient la radiothérapie dans 77 % des cas, la chirurgie osseuse associée à une radiothérapie dans 9 % des cas, la chirurgie osseuse seule dans 8 % des cas, la radiologie interventionnelle dans 4 % et la radiologie interventionnelle associée à la radiothérapie dans 3 % des cas. Un traitement antirésorptif a été administré chez 58 % des patients par biphosphonates et chez 10 % par denosumab. Les biphosphonates étaient introduits après la survenue d'un EO initial dans 70 % des cas et étaient instaurés après la survenue d'un autre EO dans 46 % des cas. Les patients présentant un EO (y compris EO initial) étaient plus souvent traités par biphosphonates (65 % versus 28 %, $p=0,007$). La survie globale médiane des sujets était de 5,5 mois. La survenue d'un ou de plusieurs EO au cours du suivi était associée à une diminution de la survie ([RR]=1,8 ; IC 95 % 1,1 à 2,9 ; $p=0,014$).

Facteurs prédictifs de la survenue d'évènement osseux

Le délai médian de survenue d'un évènement osseux était de 4,5 mois (136 jours). En analyse bivariée, une corticothérapie systémique prolongée, une calcémie supérieure à 2,6 mmol/L et un taux sérique de PAL > 120 UI/L étaient des facteurs prédictifs significatifs de la survenue d'EO. L'administration d'une chimiothérapie et la présence d'un EO initial étaient associées à une diminution du risque d'EO. En analyse multivariée, le taux sérique de PAL ([RRs]=2,8 ; IC 95 % [1,5–5,4] ; $p=0,002$) et la calcémie ([RRs]=9,7 ; IC 95 % [5,1–18,4] ; $p<0,001$) étaient des facteurs prédictifs de la survenue d'EO. La présence d'un EO initial ([RRs]=0,2 ; IC 95 % [0,1–0,4] ; $p<0,001$) était un facteur réduisant la probabilité de nouvel EO (Tableau 3).

Discussion

Notre étude confirme l'incidence majeure d'EO chez les patients atteints de CB métastatique au niveau osseux avec 82 % des patients qui expérimentaient un EO dont 69,5 % au moment du diagnostic. La fréquence des EO chez les patients ayant des métastases osseuses secondaires à un CB est variable selon les études allant de 40 % à 57 % [3,4,11,12]. Le taux d'incidence des EO et la proportion d'EO à l'inclusion dans notre étude étaient supérieurs à ceux déjà décrits. En revanche, la proportion d'EO multiples était relativement similaire à celle retrouvée dans d'autres publications [2,5]. Les EO les plus fréquents étaient la douleur osseuse invalidante, le recours à la radiothérapie osseuse et les fractures pathologiques. Les patients ayant présenté un EO ont reçu un traitement spécifique dans 61,9 % des cas et ce traitement consistait en une radiothérapie dans 77 % des cas.

Le recours à la radiothérapie osseuse est le type d'EO le plus couramment rapporté dans la littérature avec des pourcentages supérieurs à celui de notre étude. En comparaison pour Tsuya et al. [2], les EO les plus fréquents étaient la radiothérapie (34,3 %) et l'hypercalcémie (20 %). Pour d'autres [4], les taux d'incidence de la radiothérapie, des fractures pathologiques, de la chirurgie, de la compression médullaire et de l'hypercalcémie maligne étaient respectivement de 30 %, 16 %, 5 %, 3 % et 2 %. Plus récemment, Santini et al. [11] retrouvaient également la radiothérapie comme EO le plus fréquent (71 %) suivi des fractures pathologiques (16 %) et des compressions médullaires (6 %). Cependant, la comparaison de la proportion des types d'EO entre les différentes études est délicate car la définition de l'EO n'est pas consensuelle et demeure complexe. Pour certains [3], la définition des EO comprend les fractures pathologiques, la compression médullaire, le recours à la chirurgie et à la radiothérapie ; d'autres ajoutent à cela [2,4,13] l'hypercalcémie maligne. Bae et al. [14] ajoutent à cette définition les douleurs sévères réfractaires et Brown et al. [15] incluent le décès comme EO.

Dans notre étude, un taux sérique de PAL > 120 UI/L et une calcémie > 2,6 mmol/L étaient des facteurs prédictifs de survenue d'EO alors que la présence d'un EO initial était un facteur protecteur d'EO. Les études s'intéressant

Tableau 3 Facteurs prédictifs d'évènement osseux.

	Régression bivariée		Régression multivariée	
	RRs [IC 95 %]	p	RRs [IC 95 %]	p
<i>Performance status (grade)</i>		0,675	[–]	
0	1			
1	1,8 [0,5–6,5]			
2	2,1 [0,6–7,8]			
3	1,6 [0,4–6,8]			
	2,3 [0,2–28,6]			
<i>Sexe</i>		0,377	[–]	
Homme	1			
Femme	1,3 [0,7–2,6]			
<i>Histologie</i>		0,757	[–]	
Cancer bronchique non à petites cellules	1			
Cancer bronchique à petites cellules	0,9 [0,4–2,1]			
<i>Statut tabagique</i>		0,263	[–]	
Ancien fumeur	1			
Fumeur actif	1,4 [0,7–2,5]			
<i>Métastases osseuses multiples</i>	1,2 [0,5–2,5]	0,708	[–]	
<i>Évènement osseux initial</i>	0,2 [0,1–0,4]	<0,001	0,2 [0,1–0,4]	<0,001
<i>Calcémie > 2,6 mmol/L</i>	6,3 [2,6–15,0]	0,002	9,7 [5,1–18,4]	<0,001
<i>Phosphatases alcalines > 120 UI/L</i>	1,9 [1,0–3,5]	0,025	2,8 [1,5–5,4]	0,002
<i>Corticothérapie au long cours</i>	2,2 [1,2–4,0]	0,005	[–]	
<i>Chimiothérapie</i>	0,5 [0,3–0,9]	0,020	[–]	
<i>Traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR</i>	1,0 [0,5–2,1]	0,885	[–]	
<i>Traitement par biphosphonates</i>	1,4 [0,8–2,6]	0,218	[–]	
<i>Traitement par denosumab</i>	0,9 [0,4–2,2]	0,218	[–]	

aux facteurs prédictifs d'EO sont peu nombreuses. Parmi les études rétrospectives [12–14,16], la présence de métastases osseuses multiples, un état général altéré et une histologie non adénocarcinomeuse semblent être les seuls facteurs prédictifs communs retrouvés, cependant ces résultats restent controversés, car les autres facteurs prédictifs identifiés sont multiples et disparates. De plus, l'unique étude prospective est une étude de cohorte multicentrique dans laquelle les facteurs prédictifs d'EO étaient le stade IV de la maladie, l'âge inférieur ou égal à 64 ans et l'utilisation de biphosphonates [17]. La discordance entre les études pourrait s'expliquer par des populations différentes (prédominance d'études incluant une population asiatique) et par les diverses définitions des EO.

L'EO initial apparaît dans notre analyse comme un facteur protecteur diminuant le risque d'EO ultérieur, ce qui va à l'encontre des données précédemment publiées. Dans une analyse exploratoire de l'étude de phase III sur l'acide zoledronique chez les patients atteints de CBNPC et d'autres tumeurs solides, les patients ayant des antécédents d'EO avant l'entrée dans l'étude avaient un risque de 41 % de connaître un nouvel EO par rapport aux patients sans antécédent de complications osseuses [18]. Dans un essai du Groupe Français de Pneumo Cancérologie, 62 % des patients ayant présenté un EO à l'inclusion expérimentaient un nouvel EO par la suite et la présence d'un EO à l'inclusion était également identifié comme un facteur de risque d'EO [19]. Une des explications possibles pour ce résultat dans notre

étude est une durée moyenne de suivi courte, de sorte que les patients ayant eu un EO à l'inclusion n'ont pu développer une autre complication osseuse. La survenue d'un EO à l'inclusion a également pu induire une modification dans la prise en charge de ces patients avec un renforcement de la prévention empêchant la survenue d'autres EO ; d'une part, avec l'introduction d'un traitement antirésorptif (70 % des biphosphonates ont été introduits après un EO initial) dont l'efficacité en prévention secondaire est démontrée [18,20], d'autre part, avec la mise en place de traitements à visée antitumorale et consolidateurs. Dans notre étude, l'analyse bivariée a en effet montré qu'un traitement par chimiothérapie était associé à une diminution du risque d'EO.

Plusieurs études ont été menées afin de mettre en évidence des marqueurs biologiques dans la prédiction de la morbidité osseuse. La plupart des marqueurs de formation osseuse (phosphatase alcaline osseuse, ostéocalcine et ostéoprotégérine), de résorption osseuse (calcium urinaire, ostéopontine, RANKL [21] et TRACP5b) et les télopeptides du collagène de type I ont des concentrations élevées chez les patients atteints d'un CB avec métastases osseuses par rapport aux patients sans atteinte squelettique [22]. Pourtant, leur capacité à prévoir les complications osseuses n'a pas été bien démontrée ni validée. Dans notre travail, les taux sériques élevés de PAL et de calcium apparaissent comme des facteurs prédictifs de la survenue d'EO, avec respectivement une augmentation du risque de 2,8 et de 9,7 fois. Contrairement aux autres marqueurs connus, ces tests

sanguins ont l'avantage d'être réalisés en routine et, bien que considérés comme moins spécifiques du remodelage osseux, le dosage des PAL et de la calcémie a démontré un intérêt pour détecter de manière précoce les métastases osseuses occultes et refléter l'étendue de la maladie osseuse métastatique [23–25].

Le caractère rétrospectif et le nombre de sujets sont les principales limites de notre travail. De plus, les résultats de cette étude restent à confirmer dans une population contemporaine. En effet, les patients inclus n'ont pas pu bénéficier des traitements actuels prolongeant la survie comme l'immunothérapie (non disponible au moment de l'étude) et l'effet de ces nouvelles thérapeutiques dans ce cadre reste à déterminer.

Conclusion

Notre étude a mis en évidence deux biomarqueurs (taux sérique de PAL et hypercalcémie) comme facteurs prédictifs d'apparition d'EO. La présence d'un EO initial est associée à une diminution du risque de survenue de futur EO. La validation de ces biomarqueurs pourrait permettre le dépistage des patients à risque en pratique clinique pour adapter la prise en charge thérapeutique afin d'empêcher la survenue d'EO et ce d'autant que les traitements préventifs ont prouvé leur efficacité.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Decroisette C, Galerneau L-M, Hominal S, et al. Epidemiology, management and cost of bone metastases from lung cancer. *Rev Mal Respir* 2013;30:309–15.
- [2] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57:229–32.
- [3] Cetin K, Christiansen CF, Jacobsen JB, et al. Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Lung Cancer* 2014;86:247–54.
- [4] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–21.
- [5] Delea T, Langer C, McKiernan J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004;67:390–6.
- [6] Langer C, Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer* 2010;67:4–11.
- [7] Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2014;25 [iii124-137].
- [8] Brodowicz T, O'Byrne K, Manegold C. Bone matters in lung cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2215–22.
- [9] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32.
- [10] Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. John Wiley and Sons; 1995.
- [11] Santini D, Daniele S, Barni S, et al. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. *Sci Rep* 2015;5 [18670].
- [12] da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Skeletal related events in patients with bone metastasis arising from non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 2016;24:731–6.
- [13] Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, et al. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer* 2009;65: 219–22.
- [14] Bae H-M, Lee S-H, Kim TM, et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis. *Lung Cancer* 2012;77:572–7.
- [15] Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:59–69.
- [16] Sun J-M, Ahn JS, Lee S, et al. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer* 2011;71:89–93.
- [17] Katakami N, Kunikane H, Takeda K, et al. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage IIIB and IV lung cancer-CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol* 2014;9:231–8.
- [18] Hirsh V, Tchekmedyan NS, Rosen LS, et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 2004;6:170–4.
- [19] Decroisette C, Monnet I, Berard H, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol* 2011;6:576–82.
- [20] Hatoum HT, Lin S-J, Smith MR, et al. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer* 2008;113:1438–45.
- [21] Clézardin P. The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications. *Bull Cancer (Paris)* 2011;98: 837–46.
- [22] Mountzios G, Ramfidis V, Terpos E, et al. Prognostic significance of bone markers in patients with lung cancer metastatic to the skeleton: a review of published data. *Clin Lung Cancer* 2011;12:341–9.
- [23] Bayrak SB, Ceylan E, Serter M, et al. The clinical importance of bone metabolic markers in detecting bone metastasis of lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17:112–8.
- [24] Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999;45:1240–7.
- [25] Alataş F, Alataş O, Metintaş M, et al. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. *Clin Biochem* 2002;35:293–6.